

(19) Országkód:

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL**

## **SZABADALMI LEÍRÁS**

(11) Lajstromszám:

**211 681 A9**

(21) A kérelem ügyszáma: P/P 00380

(22) A bejelentés napja: 1995. 06. 22.

Az alapul szolgáló szabadalom  
száma: 5,164,402 országkódja: US  
Az alapul szolgáló külföldi szabadalomnak  
az oltalmi idő számítása szempontjából  
figyelembe veendő kezdő napja: 1992. 11. 17.  
Az oltalom e naptól számított 17 évig tartható fenn.

A hazai oltalom kezdete: 1994. 07. 01.

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>

**C 07 D 471/04**

**A 61 K 31/435**



(72) Feltaláló:

Brighty, Katherine Elizabeth, Groton,  
Connecticut (US)

(73) Szabadalmaz:

PFIZER Inc., New York, New York (US)

(74) Képviselő:

S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi  
Szabadalmi Iroda, Budapest

(54)

**Azabiciklo-kinolon- és -naftiridin-karbonsavak**

**Az átmeneti oltalom az 1-26. igénypontokra vonatkozik.**

A találmány új 7-azabicyklo-szubsztituált-kinolon-karbonsavakra, ezeket a vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítményekre és gyógyászati kezelésben történő alkalmazásukra vonatkozik.

A 4 571 396. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból ismeretesek baktériumellenes hatással rendelkező diazabicyklo-szubsztituált-naftiridin-, kinolin- és benzoxazin-karbonsavak. A 215 650. számú európai szabadalomban leírtak hasonló baktériumellenes hatású diazabicyklo-szubsztituált vegyületek.

A találmány tehát baktériumellenes hatású (I) általános képletű vegyületekre vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóikra vonatkozik. Az általános képletben  $R^1$  jelentése hidrogénatom vagy gyógyszerészetileg elfogadható kation vagy 1-6 szénatomszámú alkil-csoport;

Y jelentése amennyiben önállóan tekintjük, etilcsoport, terc-butil-csoport, vinilcsoport, ciklopropil-csoport, 2-fluor-etil-csoport, p-fluor-fenil-csoport vagy o,p-difluor-fenil-csoport;

W jelentése hidrogénatom F, Cl, Br atom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxycsoport,  $NH_2$  vagy  $NHCH_3$  képletű csoport;

A jelentése metil-csoport (CH), fluor-metin-csoport (CF), klór-metin-csoport (CCl), metoxi-metil-csoport ( $COCH_3$ ), metil-metin-csoport (C- $CH_3$ ), ciano-metin-csoport (C-CN) vagy nitrogénatom; vagy

A jelentése szénatom és Y csoporttal továbbá a szénatommal és nitrogénatommal, amelyhez az A és Y csoport kapcsolódik, együttesen 5- vagy 6-tagú gyűrű, amely oxigénatomot vagy egy kettőskötést tartalmazhat, és amely metil- vagy metilén-csoport lehet; és

$R^2$  jelentése (IIa) vagy (IVa) általános képletű csoport, ahol  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  és  $R^9$  mindegyike egymástól függetlenül hidrogénatom, metilcsoport, amino-metil-csoport, metil-amino-metil-csoport vagy etil-amino-metil-csoport (sorrendben H,  $CH_3$ ,  $CH_2NH_2$ ,  $CH_2NHCH_3$  vagy  $CH_2NHC_2H_5$ ) azzal a feltétellel, hogy az  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  és  $R^{25}$  csoportok közül nem több mint három jelentése hidrogénatomtól eltérő csoport, és ha e három szubsztituens nem hidrogénatom, akkor ezek legalább egyike metilcsoport; és azoknak az (I) általános képletű vegyületeknek az előgyógyszerei, amelyek szabad aminocsoporttal rendelkeznek.

Előnyös találmány szerinti vegyületek azok az (I) általános képletű származékok, amelyekben  $R^1$  jelentése hidrogénatom vagy gyógyszerészetileg elfogadható kation, így nátrium- vagy káliumion, és ezek hidrátjai. Más előnyös vegyületek a p-toluol-szulfonát, a metán-szulfonát és ezeknek az (I) általános képletű vegyületeknek a hidrokloridsói.

Más előnyös vegyületek azok, amelyekben A jelentése CH-csoport vagy N-atom, vagy A szénatom és Y-nal és a szénnel és nitrogénnel, amelyhez A és Y kapcsolódik, egy (a) hatagú gyűrűt alkot.

Előnyösebben A jelentése CH vagy N, és különösen A jelentése N. Specifikusabb vegyületek azok, amelyekben egy vagy kettő vagy  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^9$

hidrogénatomtól eltérőek. Még specifikusabb vegyületek továbbá azok, amelyekben  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  vagy  $R^{10}$  jelentése  $CH_2NH_2$  vagy  $CH_2NHCH_3$  csoport, és adott esetben  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^9$  közül másik metil-

csoport; vagy azok amelyekben  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  vagy  $R^9$  jelentése  $NH_2$  vagy  $NHCH_3$  csoport, és adott esetben egy másik  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  vagy  $R^9$  jelentése  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{10}$  vagy  $R^{25}$  csoport inkább metilcsoport, mint hidrogénatom. Előnyösek azok a vegyületek, amelyekben  $R^6$ ,  $R^7$  vagy  $R^9$  jelentése aminocsoport, és adott esetben  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  vagy  $R^{25}$  metilcsoport, és különösen  $R^7$  jelentése aminocsoport, és adott esetben  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  vagy  $R^{25}$  jelentése metilcsoport. Elsősorban előnyösek azok a vegyületek, amelyekben  $R^7$  jelentése aminocsoport és  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  mindegyike hidrogénatom.

Más előnyös (I) általános képletű vegyületek azok, amelyekben Y jelentése ciklopropilcsoport vagy o,p-difluor-fenil-csoport és W hidrogénatom.

Ilyen specifikus találmány szerinti vegyületek a következők:

7-(1-amino-3-azabicyklo[3.1.0]hex-3-il)-6-fluor-1-(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav;

7-([1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ]-6-amino-2-metil-3-azabicyklo[3.1.0]hex-3-il)-6-fluor-1-(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav;

7-([1 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ]-7-amino-3-azabicyklo[4.1.0]hept-3-il)-6-fluor-1-(2,4-difluor)-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav;

7-([1 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ]-amino-3-azabicyklo[4.1.0]hept-3-il)-1-ciklopropil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav;

7-([1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ]-6-amino-3-azabicyklo[3.1.0]hex-3-il)-1-ciklopropil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav;

7-(1-amino-3-azabicyklo[4.1.0]hept-3-il)-1-ciklopropil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karbonsav;

7-([1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ]-6-[(N-metil)amino-3-azabicyklo[3.1.0]hex-3-il)-6-fluor-1-(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav;

7-([1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ]-6-amino-3-azabicyklo[3.1.0]hex-3-il)-6-fluor-1-(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-hidrát;

7-([1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ]-6-amino-3-azabicyklo[3.1.0]hex-3-il)-6-fluor-1-(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-hidrokloridsó;

7-([1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ]-6-amino-3-azabicyklo[3.1.0]hex-3-il)-6-fluor-1-(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-metánszulfonsav-só;

7-([1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ]-6-amino-3-azabicyklo[3.1.0]hex-3-il)-6-fluor-1-(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-p-toluolszulfonsav-só;

7-([1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ]-6-amino-3-azabicyklo[3.1.0]hex-3-il)-6-fluor-1-(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav;

7-([1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ ]-6-amino-3-azabicyklo[3.1.0]hex-3-il)-6-fluor-1-(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav, vagy

7-([1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ]-6-amino-metil-3-azabicyklo[3.1.0]hex-

3-il)-fluor-1-2(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav.

Az olyan találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyekben  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^7$  és  $R^{25}$  jelentése hidrogénatomtól eltérő, ezeket a szubsztituenseket az  $R^2$  csoportokhoz képest a ciklopropilcsoport vonatkozásában két sztereo-konfigurációban tartalmazhatják. A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek tárgykörébe beleértjük a racém keverékeket, valamint az optikai izomereket a fenti konfigurációra vonatkozóan.

A találmány magában foglalja az (I) általános képletű vegyületek elővegyületeit, amelyek szabad aminocsoportokkal rendelkeznek. Elővegyületeken valamely aminosavmaradékot, vagy kettő vagy több, így legfeljebb négy aminosavmaradék peptidláncát kell érteni, amelyek kovalensen kötődnek peptidkötések útján. A használatos aminosavmaradékok magukban foglalják a 20 természetesen előforduló olyan aminosavat, amelyeket hárombetűs szimbólumok jelölnek. Ilyenek a 4-hidroxi-prolin, a hidroxi-lizin, a demozin, az izodomotin, a 3-metil-hisztidin, a norvalin, a béta-alanin, a gamma-aminobautánsav, a citrullin, a homocisztein, a homoszerin, az ornitin és a metionin-szulfon. Előnyös aminosavmaradékok azok, amelyek nem-poláros csoporttal rendelkeznek; így az Ala, Val, Nval, Leu, Met, Gly, Pro, Phe, vagy egy bázis poláros csoport, így a Lys.

A találmány magában foglal gyógyszerészeti készítményeket is, amelyek az (I) általános képletű vegyület baktériumellenes hatásos mennyiségét tartalmazza és valamely gyógyszerészetileg elfogadható hordozó- vagy hígítósanyagot foglalnak magukban.

A találmány tárgya továbbá eljárás betegek kezelésére, amelyek lehetnek állatok vagy emberek, ha baktérium-fertőzésben szenvednek, és az eljárás abban áll, hogy a betegnek az (I) általános képletű megfelelő vegyület baktériumellenes hatásos mennyiségét adjuk, előnyösen gyógyszerkészítmény formájában.

A találmány tárgya ezenkívül valamely az (I) általános képletű vegyületek előállítására alkalmazott új közbelső termék. A közbelső termékek a (LXXII) általános képletű vegyületek, ahol az általános képletben

$Y^1$  jelentése hidrogénatom vagy benzilcsoport; és  $R^{13}$  jelentése metilcsoport, cianocsoport, hidroxi-metilcsoport, karboxilcsoport vagy  $CH_2NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport, ahol  $R^{11}$  jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy etilcsoport és  $R^{12}$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomszámú acilcsoport, 2-6 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport, kívánt esetben szubsztituált benziloxi-karbonil-csoport, ariloxi-karbonil-csoport, szililcsoport, tritilcsoport, tetrahydro-piránil-csoport, viniloxi-karbonil-csoport, o-nitro-fenil-szulfonil-csoport, difenil-foszfoni-csoport, p-toluolszulfonil-csoport vagy benzilcsoport; azzal a feltétellel, hogy amennyiben  $Y^1$  jelentése hidrogénatom, akkor  $R^{13}$  jelentése metilcsoport vagy  $CH_2NR^{11}R^{12}$  fent megadott általános képletű csoport; és

(LXXIII) általános képletű csoport, ahol az általános képletben

$Y^1$  jelentése hidrogénatom vagy benzilcsoport; és

$R^{14}$  jelentése hidroxi-metil-csoport,  $CH_2NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport vagy  $NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport, ahol  $R^{11}$  jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy etilcsoport és  $R^{12}$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomszámú acilcsoport, 2-6 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport, kívánt esetben szubsztituált benziloxi-karbonil-csoport, ariloxi-karbonil-csoport, szililcsoport, tritilcsoport, tetrahydro-piránil-csoport, viniloxi-karbonil-csoport, o-nitro-fenil-szulfonil-csoport, difenil-foszfoni-csoport, p-toluolszulfonil-csoport vagy benzilcsoport; és (LXXIV) általános képletű csoport, ahol az általános képletben

$Y^2$  jelentése hidrogénatom, benzilcsoport, vagy benziloxi-karbonil-csoport; és

$R^{15}$  jelentése karboxilcsoport, hidroxi-metil-csoport, formilcsoport (CHO),  $CH_2NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport vagy  $NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport, ahol  $R^{11}$  jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy etilcsoport és  $R^{12}$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomszámú acilcsoport, 2-6 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport, kívánt esetben szubsztituált benziloxi-karbonil-csoport, ariloxi-karbonil-csoport, szililcsoport, tritilcsoport, tetrahydro-piránil-csoport, viniloxi-karbonil-csoport, o-nitro-fenil-szulfonil-csoport, difenil-foszfoni-csoport, p-toluolszulfonil-csoport vagy benzilcsoport; és (LXXV) általános képletű csoport, ahol az általános képletben

$Y^1$  jelentése hidrogénatom vagy benzilcsoport;

$R^{16}$  jelentése metilcsoport, hidroxi-metil-csoport, formilcsoport (CHO), hidroxi-metil-csoport, tetrahydro-piránil-éter-csoport vagy  $CH_2NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport és

$R^{17}$  jelentése metilcsoport, cianocsoport, karboxilcsoport, hidroxi-metil-csoport vagy  $CH_2NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport, ahol  $R^{11}$  jelentése hidrogénatom, metilcsoport, vagy etilcsoport és  $R^{12}$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomszámú acilcsoport, 2-6 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport, kívánt esetben szubsztituált benziloxi-karbonil-csoport, ariloxi-karbonil-csoport, szililcsoport, tritilcsoport, tetrahydro-piránil-csoport, viniloxi-karbonil-csoport, o-nitro-fenil-szulfonil-csoport, difenil-foszfoni-csoport, p-toluolszulfonil-csoport vagy benzilcsoport; és (LXXVI) általános képletű csoport, ahol az általános képletben

$Y^2$  jelentése hidrogénatom, benzilcsoport vagy benziloxi-karbonil-csoport;

$R^{18}$  jelentése metilcsoport, cianocsoport, hidroxi-metilcsoport vagy  $CH_2NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport; és

$R^{19}$  jelentése metilcsoport, karboxilcsoport, hidroxi-metil-csoport, formilcsoport (CHO), hidroxi-metil-tetrahydro-piránil-éter-csoport,  $CH_2NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport vagy  $NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport, ahol  $R^{11}$  jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy etilcsoport és  $R^{12}$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomszámú acilcsoport, 2-6 szénatomszámú

mű alkoxi-karbonil-csoport, kívánt esetben szubsztituált benziloxi-karbonil-csoport, ariloxi-karbonil-csoport, szililcsoport, tritilcsoport, tetrahidropiránil-csoport, viniloxi-karbonil-csoport, o-nitro-fenil-szulfonil-csoport, difenil-foszfoni-csoport, p-toluolszulfonil-csoport vagy benzilcsoport; és (LXXVII) általános képletű csoport, ahol az általános képletben

$Y^2$  jelentése hidrogénatom, benzilcsoport vagy benziloxi-karbonil-csoport;

$R^{16}$  jelentése metilcsoport, hidroximetil-csoport, formilcsoport (CHO), hidroximetil-csoport, tetrahidropiránil-éter-csoport vagy  $CH_2NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport; és

$R^{20}$  jelentése metilcsoport, karboxilcsoport, hidroximetil-csoport, formilcsoport (CHO), karbonil-csoport, etoxi-karbonil-csoport, metoxi-karbonil-csoport,  $CH_2NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport vagy  $NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport, ahol  $R^{11}$  jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy etilcsoport és  $R^{12}$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomszámú acilcsoport, 2-6 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport, kívánt esetben szubsztituált benziloxi-karbonil-csoport, ariloxi-karbonil-csoport, szililcsoport, tritilcsoport, tetrahidropiránil-csoport, viniloxi-karbonil-csoport, o-nitro-fenil-szulfonil-csoport, difenil-foszfoni-csoport, p-toluolszulfonil-csoport vagy benzilcsoport; és

(LXXIII) általános képletű csoport, ahol az általános képletben

$Y^2$  jelentése hidrogénatom, benzilcsoport vagy benziloxi-karbonil-csoport;

$R^{21}$  jelentése metilcsoport, karboxilcsoport, hidroximetil-csoport, formilcsoport (CHO), hidroximetil-tetrahidropiránil-éter-csoport, terc-butoxi-karbonil-csoport, metoxi-karbonil-csoport,  $CH_2NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport vagy  $NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport; és

$R^{22}$  jelentése metilcsoport, karboxilcsoport, hidroximetil-csoport, formilcsoport (CHO), etoxi-karbonil-csoport,  $CH_2NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport vagy  $NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport, ahol  $R^{11}$  jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy etilcsoport és  $R^{12}$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomszámú acilcsoport, 2-6 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport, kívánt esetben szubsztituált benziloxi-karbonil-csoport, ariloxi-karbonil-csoport, szililcsoport, tritilcsoport, tetrahidropiránil-csoport, viniloxi-karbonil-csoport, o-nitro-fenil-szulfonil-csoport, difenil-foszfoni-csoport, p-toluolszulfonil-csoport vagy benzilcsoport; és

(LXXIX) általános képletű csoport, ahol az általános képletben

$Y^2$  jelentése hidrogénatom, benzilcsoport vagy benziloxi-karbonil-csoport;

$R^{23}$  jelentése metilcsoport, hidroxilcsoport, hidroximetil-csoport, formilcsoport (CHO), metoxi-karbonil-csoport,  $CH_2NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport vagy  $NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport; és

$R^{24}$  jelentése metilcsoport, karboxilcsoport, hidroximetil-csoport, formilcsoport (CHO), hidroximetil-

metil-csoport, formilcsoport (CHO), hidroximetil-tetrahidropiránil-éter-csoport,  $CH_2NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport vagy  $NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport, ahol az általános képletben  $R^{11}$  jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy etilcsoport és  $R^{12}$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomszámú acilcsoport, 2-6 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport, kívánt esetben szubsztituált benziloxi-karbonil-csoport, ariloxi-karbonil-csoport, szililcsoport, tritilcsoport, tetrahidropiránil-csoport, viniloxi-karbonil-csoport, o-nitro-fenil-szulfonil-csoport, difenil-foszfoni-csoport, p-toluolszulfonil-csoport vagy benzilcsoport; és

(LXXX) általános képletű csoport, ahol az általános képletben

$Y^1$  jelentése hidrogénatom vagy benzilcsoport;

$R^{16}$  jelentése metilcsoport, hidroximetil-csoport, formilcsoport (CHO), hidroximetil-csoport, tetrahidropiránil-éter-csoport vagy  $CH_2NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport; és

$R^{17}$  jelentése metilcsoport, cianocsoport, karboxilcsoport, hidroximetil-csoport, formilcsoport (CHO) vagy  $CH_2NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport, ahol  $R^{11}$  jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy etilcsoport és  $R^{12}$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomszámú acilcsoport, 2-6 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport, kívánt esetben szubsztituált benziloxi-karbonil-csoport, ariloxi-karbonil-csoport, szililcsoport, tritilcsoport, tetrahidropiránil-csoport, viniloxi-karbonil-csoport, o-nitro-fenil-szulfonil-csoport, difenil-foszfoni-csoport, p-toluolszulfonil-csoport vagy benzilcsoport.

A leírásban alkalmazott „1-6 szénatomszámú alkilcsoport” elnevezés alatt értendő, egy vegyértékű egyenes vagy elágazó szénláncú alifás szénhidrogén csoportokat értünk, amelyek 1-6 szénatomot tartalmaznak, mint például metilcsoport, etilcsoport, propilcsoport, izopropilcsoport, terc-butil-csoport, stb.

Amennyiben A jelentése az általános képletben szénatom és az Y csoporttal valamint az A és Y csoportokhoz sorrendben kapcsolódó szénatommal és nitrogénatommal együtt egy öttagú gyűrű vagy hattagú gyűrű, az (I) általános képletű vegyületek a találmány szerinti foganatosítási mód szerint az (Ia) általános képletű vegyületek, ahol az általános képletben Z jelentése metilén-csoport ( $CH_2$ ), oxigénatom vagy egy kovalens kötés és D jelentése metilén-csoport ( $CH_2$ ), metil-metén-csoport ( $CHCH_3$ ) vagy  $C=CH_2$  csoport, és D jelentése  $CH=CH$  csoport lehet, ha Z kovalens kötés.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy a (II) általános képletű vegyületet az  $R^2H$  általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol az általános képletben  $R^1$ ,  $R^2$ , A, W és Y jelentése a fenti, az (I) általános képletre megadott, azzal az eltéréssel, hogy  $R^2$  jelentése megegyezik az  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  és  $R^{11}$  jelölésével, az N-védőcsoportok jelentésével, és lehet aminocsoport ( $NH_2$ ), amino-metil-csoport ( $CH_2NH_2$ ), metil-amino-csoport ( $NHCH_3$ ), metil-amino-metil-csoport ( $CH_2NHCH_3$ ), etil-amino-csoport ( $NHC_2H_5$ ) és etil-

amino-metil-csoport ( $\text{CH}_2\text{NHC}_2\text{H}_5$ ), továbbá X jelentése hasadócsoporthoz, mint például fluoratom, klóratom, brómatom vagy 1–3 szénatomszámú alkil-szulfonil-csoport. A nitrogén-védőcsoportok a szakirodalomban ismertek. Alkalmas nitrogén-védőcsoportok például az 1–6 szénatomszámú acilcsoport, a 2–6 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport, a kívánt esetben szubsztituált benziloxi-karbonil-csoport, az ariloxi-karbonil-csoport, a szililcsoport, a tritilcsoport, a tetrahidropiranyl-csoport, a viniloxi-karbonil-csoport, az o-nitro-fenil-szulfonil-csoport, a difenilfoszfonil-csoport, a p-toluolszulfonil-csoport és a benzilcsoport. A nitrogén-védőcsoportokat a szakirodalomban ismert eljárásokkal, mint például hidrogénezéssel vagy hidrolízissel távolíthatjuk el.

A reakciót oldószer alkalmazásával vagy anélkül hajthatjuk végre. Amennyiben oldószert alkalmazunk, ez a reakció körülményei között inert legyen. Alkalmasan használható oldószerek például az acetonitril, tetrahidrofuran, az etanol, a kloroform, a dimetil-szulfoxid, a dimezil-formamid, a piridin, a vsz vagy ezek keverékei.

A reakció hőmérséklete általában körülbelül 20–150 °C közötti.

A reakciót általában előnyösen savkötő szer, mint például szervetlen vagy szerves bázis, például alkálifém vagy alkáliföldfém karbonát vagy hidrogénkarbonát vagy egy tercier amin, mint például trietilamin, piridin vagy pikolin jelenlétében hajthatjuk végre.

Amennyiben  $\text{R}^1$  jelentése 1–6 szénatomszámú alkil-csoport, a megfelelő savvá történő átalakítást savas vagy bázikus körülmények között végezhetjük, amely alkalmas arra, hogy karbonsav észtereket hidrolizáljunk. A reakciót körülbelül 20–150 °C hőmérsékleten végezzük.

A (II) általános képletű kiindulási anyagok a szakirodalomban ismertek és például ezeket az 4 571 396 számú és a 4 775 668 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmakban leírták. A kiindulási  $\text{R}^2\text{H}$  általános képletű anyagok a (III) általános képletű és a (IV) általános képletű vegyületek, ahol az általános képletben  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^9$  és  $\text{R}^{25}$  jelentése a fenti, az  $\text{R}^2\text{H}$  vegyületre megadott. Ilyen kiindulási anyagok például az (V), a (VI), a (VII), a (VIII), a (IX), a (X), a (XI), a (XII), a (XIII), a (XIV), a (XV), a (XVI), a (XVII), a (XVIII), a (XIX), a (XX), a (XXI), a (XXII), a (XXIII), a (XXIV), a (XXV), a (XXVI), a (XXVII), a (XXVIII), a (XXIX), a (XXX), a (XXXI), a (XXXII), a (XXXIII), a (XXXIV), a (XXXV), a (XXXVI) és XXXVII–LXXI általános képletű vegyületek, amelyekben  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^9$  és  $\text{R}^{25}$  jelentése az előzőekben megadottakkal egyezik, de nem lehet hidrogénatom.

Az alábbiakban leírjuk az (I)–(XXI) általános képletű vegyületek előállítását és ezeket az egyes leírásokban az illető vegyület általános képletével adjuk meg.

### 3-azabicyklo[3.1.0]hexán (V)

A 3-azabicyklo[3.1.0]hexánt a 0 010 799 számú európai szabadalomban D. A. Wood és munkatársai által leírt eljárással 1,2-ciklopropán-dikarbonsavból kiindulva állíthatjuk elő.

### 2- $\text{R}^3$ -szubsztituált-3-azabicyklo[3.1.0]hexánok (VI)

A 2-ciano-3-azabicyklo[3.1.0]hexánt a D. A. Wood és munkatársai által a 0 010 799 európai szabadalomban leírt eljárással állíthatjuk elő. A gyűrű nitrogénatomjának például benzilcsoporttal történő védelme ezt követően 3-benzil-2-ciano-3-azabicyklo[3.1.0]hexánt szolgáltat. A nitrilcsoportot lítium-alumínium-hidriddel reagáltatjuk, és a redukció a (VI) általános képletű vegyületet eredményezi, ahol az általános képletben  $\text{R}^3$  jelentése amino-metil-csoport ( $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ) és a 3-N-atom benzilezett. Ezt a vegyületet és valamennyi továbbiakban szereplő aminocsoporttal szubsztituált azabicyklo[3.1.0]hexil-vegyületet előnyösen védőcsoporttal láthatjuk el, amely lehet például alkoxi-karbonil-csoport, mint például terc-butoxi-karbonil-csoport vagy valamely karbonsav csoport, mint például formilcsoport vagy acetyl-csoport, majd később a benzilcsoportot hidrogénezés segítségével eltávolíthatjuk, és így védett, 2-(amino-metil)-3-azabicyklo[3.1.0]hexánt állíthatunk elő. Miután ezt a debenzilezett diamint egy kinolon vagy naftiridin gyűrűrendszerhez kötjük úgy, hogy a (II) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk az aminocsoport védőcsoportot, mint például a terc-butoxi-karbonil-csoportot vagy az acetyl-csoportot, savas körülmények között eltávolíthatjuk.

Más eljárás szerint a 2-(amino-metil)-3-benzil-3-azabicyklo[3.1.0]hexánt formilezhetjük vagy acilezhetjük úgy, hogy etil-formiáttal visszafolytatás mellett forraljuk Moffat és munkatársai, J. Org. Chem., 27, 4058 (1962) eljárása szerint vagy acetyl-kloriddal reagáltatjuk. Ezeket az amidokat ezután lítium-alumínium-hidrid segítségével a megfelelő aminokká redukálhatjuk, és így a (VI) általános képletű vegyületeket állíthatjuk elő, amelyekben  $\text{R}^3$  jelentése metil-amino-metil-csoport vagy etil-amino-metil-csoport (sorrendben  $\text{CH}_2\text{NHCH}_3$  vagy  $\text{CH}_2\text{NHC}_2\text{H}_5$ ). Ezt a vegyületet ezután védőcsoporttal láthatjuk el, és például a fenti 2-(amino-metil)-3-benzil-3-azabicyklo[3.1.0]hexánt 2-[(N-acetyl)-amino-metil]- vagy 2-[(N-terc-butoxi-karbonil)-amino-metil]-3-benzil-3-azabicyklo[3.1.0]hexánná alakítjuk, majd ezt követően a benzilcsoportot eltávolítjuk, és a (II) általános képletű vegyülettel reagáltatva a kinolon vagy naftiridin gyűrűhöz kötjük.

Abban az esetben amennyiben  $\text{R}^3$  jelentése metil-csoport, a fenti 3-benzil-2-ciano-3-azabicyklo[3.1.0]hexánt illetve ebben a nitrilcsoportot savas vagy bázikus körülmények között hidrolizálhatjuk, és így a megfelelő karbonsavat állíthatjuk elő, majd ezt lítium-alumínium-hidriddel redukálhatjuk a megfelelő 3-benzil-2-(hidroxil-metil)-3-azabicyklo[3.1.0]hexán alkohollá. Az alkoholból tozilátot képezhetünk, majd a vegyületet ismét lítium-alumínium-hidriddel redukálhatjuk, és így a 2-metil-csoportot tartalmazó 3-benzil-2-metil-3-azabicyklo[3.1.0]hexánt állíthatjuk elő, amelyből később a fentiek szerint a benzilcsoportot eltávolíthatjuk.

### 1- $\text{R}^6$ -szubsztituált-3-azabicyklo[3.1.0]hexánok (VII)

Ezeket a vegyületeket a 3-benzil-1-ciano-3-azabicyklo[3.1.0]hexán nitril-vegyületekből állíthatjuk elő, amelynek előállítását Achini és Oppolzer, Ter-

rahedron Letters, 1975, 369 közleményükben leírták. Más eljárás szerint a nitrilt a 3-[benzil-(2,3-dihidroxi-propil)-amino]-propán-nitrilből demetilizálás, majd ezt követő nátrium-hexametil-diszilazid segítségével végzett gyűrűzárás útján állíthatjuk elő. A 3-benzil-1-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexán nitrilcsoportjának átalakítását metilcsoporttá, amino-metil-csoporttá ( $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), metil-amino-metil-csoporttá ( $\text{CH}_2\text{NHC}_2\text{H}_5$ ) vagy etil-amino-metil-csoporttá ( $\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ) a (VI) általános képletű vegyületre leírt eljárás szerint végezhetjük.

A 3-benzil-1-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexán vegyület hidrolízisét 3-benzil-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-1-karbonsavvá bázikus körülmények között végezhetjük. Ezt követően terc-butanolban difenil-foszforil-aziddal végzett reakció segítségével Ninomiya és munkatársai, Tetrahedron, 1974, 30, 2151 közleményében leírt eljárásnak megfelelően előállíthatjuk a 3-benzil-1-(terc-butoxi-karbonil-amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexán amin-vegyületet. A fent leírt eljárással a benzilcsoportot eltávolíthatjuk, így egy amin vegyületet nyerünk, amelyet a (II) általános képletű vegyülettel végzett reakció révén a kinolon- vagy naftiridin-csoporthoz kapcsolhatunk. Ezután a terc-butoxi-karbonil-csoportot savas reakció révén eltávolíthatjuk és a 3-azabicyclo[3.1.0]hexán oldallánc 1-helyzetében aminocsoport szubsztituens tartalmazó terméket állíthatjuk elő.

A védett aminból a terc-butoxi-karbonil-csoportot eltávolítva az 1-amino-3-benzil-3-azabicyclo[3.1.0]hexánt nyerjük, majd ezt acilezzük vagy formilezzük és a kapott terméket lítium-alumínium-hidrid segítségével a korábban leírt eljárásnak megfelelően redukáljuk, így (VII) általános képletű vegyületet nyerünk, amelyben az általános képletben  $\text{R}^6$  jelentése metil-amino-csoport ( $\text{NHCH}_3$ ) vagy etil-amino-csoport ( $\text{NHC}_2\text{H}_5$ ). Ezt a vegyületet tovább alakíthatjuk a (VI) általános képletű vegyületnél leírt eljárásoknak megfelelően és olyan végterméket állíthatunk elő, amely a 3-azabicyclo[3.1.0]hexán oldallánc 1-helyzetében, metil-amino-csoport vagy etil-amino-csoport szubsztituens tartalmaz.

#### 6- $\text{R}^7$ -szubsztituált-3-azabicyclo[3.1.0]hexánok (VIII)

Etil-diazoacetát és N-benzil-maleinimid reakciójával pirazolint állítunk elő, amely termolízis segítségével 3-benzil-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-2,4-dion-6-karbonsav etilészterré alakítható át. Az észtert lítium-alumínium-hidriddel redukálva 3-benzil-6-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexánt állítunk elő. Ezt követően a vegyület Swern oxidáció segítségével oxidáljuk, majd oximot képzünk, és a terméket lítium-alumínium-hidrid segítségével redukáljuk, így elsőrendű aminot állítunk elő, amely védőcsoporttal látható el vagy a fent leírt reakciók segítségével átalakítható, és így a (VIII) általános képletű vegyületet állíthatjuk elő, ahol az általános képletben  $\text{R}^7$  jelentése metil-amino-metil-csoport ( $\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ ) vagy etil-amino-metil-csoport ( $\text{CH}_2\text{NHC}_2\text{H}_5$ ).

Más eljárás szerint a 3-benzil-6-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexánt a (VI) általános képletű vegyületre leírt eljáráshoz hasonlóan reagáltathatjuk, és 6-

metil-származékot állíthatunk elő. A 6-aminocsoportot tartalmazó vegyületek előállítását úgy végzhetjük, hogy a 3-benzil-6-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexánból a benzilcsoportot hidrogenolízis segítségével eltávolítjuk, majd a vegyületbe benziloxikarbonil-csoportot vezetünk be. Ezt követően J. nes oxidációt végzünk, és így 3-(benziloxikarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-6-karbonsavat nyerünk. A vegyületen a (VII) általános képletű vegyületre leírt eljárás szerint Curtius átrendezést végzünk difenil-foszforil-azid alkalmazásával, és így 3-(benziloxikarbonil)-6-(terc-butoxi-karbonil-amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexánt állítunk elő. Ezt a vegyületet ezután vagy az analóg elsőrendű aminocsoportot tartalmazó vegyülettől alakítjuk vagy védőcsoportjait eltávolítjuk és tovább alakítjuk a (VII) vegyületre leírt eljárások szerint, így a (VIII) általános képletű vegyületet állítjuk elő, ahol az általános képletben  $\text{R}^7$  jelentése metil-amino-csoport ( $\text{NHCH}_3$ ) vagy etil-amino-csoport ( $\text{NHC}_2\text{H}_5$ ).

#### 1,2- $\text{R}^6$ , $\text{R}^3$ -diszubsztituált-3-azabicyclo[3.1.0]hexánok (IX)

A (VII) általános képletű vegyület előállításában leírt Oppolzer eljárás módosításával ezt a szubsztituációt állíthatjuk elő. A 2-metil-szubsztituált vegyületek előállítása céljára a 3-(benzil-amino)-butánnitrilt alkalmazhatjuk kiindulási anyagnak. Valamennyi egyéb 2-szubsztituens esetében kiindulási anyagnak 3-(benzil-amino)-4-[(tetrahydro-2H-pirán-2-il)-oxi]-butánnitrilt alkalmazhatunk kiindulási anyagnak. Ezt a vegyületet béta-ciano-alaninból nyerhetjük karbonsav redukció segítségével, majd az alkoholcsoport védésével és N-benzilezéssel. A kiindulási anyagot glicidollal reagáltathatjuk, és így 3-[benzil-(2,3-dihidroxi-propil)-amino]-4-[(tetrahydro-2H-pirán-2-il)-oxi]-butánnitrilt állíthatunk elő. Ez elsőrendű alkoholcsoport tozilezésével, majd ezt követő bázis hatására megtörtendő gyűrűzárással 3-[benzil-(2,3-epoxi-propil)-amino]-4-[(tetrahydro-2H-pirán-2-il)-oxi]-butánnitrilt eredményez. A vegyületet nátrium-hexametil-diszilaziddal reagáltatva 1-benzil-4-(hidroximetil)-2-[(tetrahydro-2H-pirán-2-il)-oxi]-metil}-3-pirrolidin-karbonitrilt nyerünk. Ezután másodszor is tozilezést végzünk, majd ezt követően ismét bázis indukált gyűrűzárást hajtunk végre, és így a (IX) általános képletű 3-azabicyclo[3.1.0]hexánt nyerjük, ahol az általános képletben a 2-szubsztituens tetrahydro-piraniloxi-metil-csoport, az 1-szubsztituens cianocsoport és a 3-aza nitrogénatom benzelezett. A vegyület esetében leírt eljárásokkal bármely  $\text{R}^6$  szubsztituenssé átalakíthatjuk.

A 2-szubsztituens  $\text{R}^3$  csoport kialakítása céljából az 1-szubsztituens  $\text{R}^6$  csoportot, amely aminocsoportot tartalmaz megfelelő acetamid formában védőcsoporttal láthatjuk el. Ezt követően a tetrahidropiranil-védőcsoportot savas reakció segítségével eltávolíthatjuk, és így elsőrendű alkoholt nyerünk, amelyet a (VI) általános képletű vegyület esetében leírt eljárásokkal metilcsoporttá alakíthatunk át. Más eljárás szerint az alkoholt Swern oxidációval oxidálhatjuk, majd a kapott aldehidet ammónium-acetát-



tal, metilaminnal vagy etilaminnal redukív aminálási reakcióba vihetjük, és így a megfelelő (IX) általános képletű aminokat nyerhetjük, ahol az általános képletben  $R^6$  jelentése metilcsoport vagy aminocsoporton védett amino-metil-csoport, metil-amino-metil-csoport ( $CH_2NHCH_3$ ), etil-amino-metil-csoport ( $CH_2NHC_2H_5$ ), aminocsoport, metil-amino-csoport ( $NHCH_3$ ) vagy etil-amino-csoport ( $NHC_2H_5$ ) és  $R^3$  jelentése amino-metil-csoport ( $CH_2NH_2$ ), metil-amino-metil-csoport ( $CH_2NHCH_3$ ) vagy etil-amino-metil-csoport ( $CH_2NHC_2H_5$ ). A kapott 2-amino-vegyület védőcsoporttal történő ellátását a fentiek szerint végezhetjük és terc-butoxi-karbonil-csoportot vezethetünk be. Ezután a benzilcsoportot hidrogénezés segítségével eltávolítjuk és a kapott szabad másodrendű aminat a kinolon-csoporthoz vagy naftiridin-csoporthoz kapcsolhatjuk és végül savas reakcióval az acetamid-csoportot és a terc-butoxi-karbonil-csoportot eltávolíthatjuk.

**2,6- $R^3$ , $R^7$ -diszubsztituált-3-azabicyklo[3.1.0]hexánok (X)**

A vegyületeket 3-benzil-6-(hidroxi-metil)-3-azabicyklo[3.1.0]hexánból kiindulva állíthatjuk elő. A hidroxilcsoportot tetrahidropiránil-éter formában védőcsoporttal látjuk el, majd a benzilcsoportot eltávolítjuk, és így 6-[[tetrahidro-2H-pirán-2-il]-oxi]-metil]-3-azabicyklo[3.1.0]hexánt állítunk elő. Ezután a 2-helyzetben Wood módszerével a (VI) általános képletű leírt eljárásnak megfelelően cianocsoportot vezetünk be. Ezután ismét benzilezési reakciót végzünk, és így 3-benzil-2-ciano-6-[[tetrahidro-2H-pirán-2-il]-oxi]-metil]-3-azabicyklo[3.1.0]hexánt nyerünk, ahol a két szubsztituens eltérő funkciócsoporthoz tartozik. A cianocsoportot a kívánt 2-szubsztituenssé alakíthatjuk a (VI) általános képletű vegyületre leírt eljárások segítségével. A szintézis ezen pontján bármely elsőrendű vagy másodrendű aminocsoportot acetamin formában védőcsoporttal láthatunk el, és ezt követően a tetrahidropiránil-védőcsoportot savas kezeléssel eltávolíthatjuk, majd az elsőrendű alkoholsoporthoz kívánt szubsztituenssé alakíthatjuk a (VIII) általános képletű vegyületre fent leírt eljárások segítségével.

**1,4- $R^9$ , $R^3$ -diszubsztituált-2-azabicyklo[3.1.0]hexánok (XI)**

Ezeket a vegyületeket metil-akrilátból és 2-(benzil-amino)-3-[[tetrahidro-2H-pirán-2-il]-oxi]-propánsav etilészterből kiindulva állíthatjuk elő. A reagenseket metanolban hevítjük és a kapott adduktot nátrium-hexametil-diszilazid segítségével ciklizáljuk. Így 1-benzil-4-oxo-5-[[tetrahidro-2H-pirán-2-il]-oxi]-metil]-3-pirrolidin-karbonsav metilésztert nyerünk. A vegyület Raney nikkal segítségével végzett redukciója és a benzilcsoport egyidőbeni eltávolítása, majd benziloxi-karbonil-csoport bevezetése és ezt követő, másodrendű alkoholsoporthoz végzett mezilezés segítségével, majd a termék diazabicyklononán segítségével végzett dehidratálása révén 1-(benziloxi-karbonil)-2,5-dihidro-5-[[tetrahidro-2H-pirán-2-il]-oxi]-metil]-1H-pirrol-3-karbonsav metilésztert állítunk elő. A vegyületben cik-

lopropil gyűrűt alakítunk ki Denis és munkatársai Synthesis, 1972, 549 közleményében leírt eljárása segítségével, amelyben dijódd-metánt és cink/ züst kapcsoló reagenst alkalmazunk. Így a (XI) általános képletű bicyklo[3.1.0]hexil-rendszert alakíthatjuk ki, amelyen az 1-szubsztituens metoxi-karbonil-csoport ( $CO_2CH_3$ ) a 4-szubsztituens tetrahidro-pirániloxi-metil-csoport és a 3-nitrogénatom, benziloxi-karbonil-csoport védőcsoporttal védett. Az észtercsoportot a megfelelő alkohollá redukálhatjuk lítiumbórhidrid segítségével, és így olyan vegyületet állíthatunk elő, amelyben az 1-szubsztituens hidroxi-metil-csoport vagy hidrolizálhatjuk nátriumhidroxid segítségével és a megfelelő savat állíthatjuk elő, amelyben az 1-szubsztituens karboxil-csoport ( $CO_2H$ ). Ezt a két vegyületet a (VIII) általános képletű vegyületre leírt eljárások segítségével alakíthatjuk, és a kívánt 1-szubsztituens  $R^9$  csoportot alakíthatjuk ki. Az 1-szubsztituens védőcsoporttal való ellátása után a 4-szubsztituens állíthatjuk elő a tetrahidropiránil-védett alkohollal a (IX) általános képletű vegyületre leírt eljárásoknak megfelelően. A 3-benziloxi-karbonil-csoportot ezután hidrogénezés segítségével eltávolíthatjuk.

**1,6- $R^6$ , $R^7$ -diszubsztituált-3-azabicyklo[3.1.0]hexánok (XII)**

A vegyületeket terc-butil-akrilátból és N-benzil-glicin-metilészterből kiindulva állíthatjuk elő. Ezt követően 1-(benziloxi-karbonil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-karbonsav terc-butil-észtert állítunk elő a (XI) általános képletű vegyületre leírt eljárások segítségével. Ezt követően molibdén-hexakarbonil és etil-diazoacetát segítségével végzett ciklopropil csoport kialakítással a (XII) általános képletű bicyklusos rendszert alakíthatjuk ki, ahol az 1-szubsztituens terc-butiloxi-karbonil-csoport, a 6-szubsztituens etoxi-karbonil-csoport és a 3-nitrogénatom benziloxi-karbonil-csoport szubsztituens tartalmaz. Ezt követően a terc-butil-észter csoportot trifluor-ecetsav segítségével szelektíven hidrolizáljuk, majd diborán segítségével a szabad karboxilcsoportot redukáljuk, végül a kapott elsőrendű alkoholt tetrahidropiránil-éter származékká alakíthatjuk. A 6-karboetoxi-csoportot ezután a kívánt 6-szubsztituenssé alakíthatjuk a (XI) általános képletű vegyületre fent leírt eljárások segítségével. Miután valamennyi elsőrendű vagy másodrendű aminocsoportot védőcsoporttal látunk el, a tetrahidropiránil-csoportot savas körülmények között eltávolítjuk és az elsőrendű alkoholt a kívánt 1-szubsztituenssé alakíthatjuk a (VIII) általános képletű vegyületre fent leírt eljárások segítségével.

**1,5- $R^6$ , $R^9$ -diszubsztituált-3-azabicyklo[3.1.0]hexánok (XIII)**

A vegyületeket az 1-benzil-4-(hidroxi-metil)-3-pirrolidin-karbonitrilből állíthatjuk elő, amelynek előállítását a (VII) általános képletű vegyületek előállításával kapcsolatban idézett közleményben Achini és Oppolzer leírták. Az elsőrendű alkoholt védőcsoporttal látjuk el, majd a nitrilcsoportot hidrolizáljuk és észtert képezünk, így 1-benzil-4-[[tetrahidro-2H-pirán-2-il]-

eltávolítjuk és a maradékot átkristályosítjuk izopropanol-metanol elegyből. Ily módon a cím szerinti terméket kapjuk fehér színű szilárd anyag formájában 102 mg (0,17 mmol) mennyiségben.

Op. >275 °C.

Kitermelés 75%.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>-D<sub>2</sub>O, 87 °C): 8,66 (s, 1H), 7,99 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,84 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,72 (bd, J = 10,6 Hz, 2H), 3,58 (bd, J = 11,0 Hz, 2H), 2,29 (s, 1H), 1,78 (szs, 2H), 1,37 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,22 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

C: 7-[(1α,5α,6α)-6-(L-Ala-L-Ala-amino)-3-azabicyklo[3.1.0]hex-3-il]-6-fluor-1-(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-metán-szulfonsavsó

2,0 g (3,4 mmol) 49.B példa szerinti terméket feloldunk vízben és az oldat pH-ját 7-re állítjuk be telített, vizes nátrium-hidrogénkarbonát hozzáadásával. Az elegyet ezután kloroform/metanol eleggyel extraháljuk, a szerves réteget nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és betöményítjük. Ily módon 1,06 g (1,9 mmol) szabad bázist kapunk (56%-a szabad bázissá váló alakításra). Ebből az anyagból 900 mg (1,61 mmol) mennyiséget feloldunk 30 ml acetonban és az oldatot 0,10 ml (1,5 mmol) metán-szulfonsavval kezeljük. A szilárd anyagot, amely képződött, szűrővel elkülönítjük és etanolból átkristályosítjuk. Ily módon 466 mg (0,71 mmol) cím szerinti terméket kapunk.

Op. 211–213 °C.

Kitermelés 44%.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 15,12 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,52 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,64 (bm, 1H), 2,49 (szs, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,76 (szs, 2H), 1,32 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,20 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Valamely (I) általános képletű vegyület vagy gyógyszerészetiileg elfogadható savaddíciós sója, e képletben

R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom, valamely gyógyszerészetiileg elfogadható kation vagy 1–6 szénatomos alkil-csoport;

Y jelentése etilcsoport, vinilcsoport, ciklopropil-csoport, 2-fluor-etil-csoport, p-fluor-fenil-csoport vagy o,p-difluor-fenil-csoport;

W hidrogénatom, fluoratom, klóratom, brómatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos alkoxi-csoport, aminocsoport vagy aminometil-csoport;

A jelentése CH, CR, CCl, COCH<sub>3</sub>, C-CH<sub>3</sub>, C-CN vagy nitrogénatom;

R<sup>2</sup> jelentése (IIa) általános képletű csoport, amelyben R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> és R<sup>25</sup> mindegyike egymástól függetlenül hidrogénatom CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,

CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub> vagy CH<sub>2</sub>NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> képletű csoport; és R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> és R<sup>9</sup> jelentése egymástól függetlenül NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub> vagy NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> csoport is lehet azzal a feltétellel, hogy az R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> és R<sup>25</sup> csoportok közül legfeljebb három jelentése lehet hidrogénatomtól eltérő, és ha e szubsztituensek közül három különbözik hidrogénatomtól, akkor legalább egy jelentése metilcsoport; és az (I) általános képletű vegyületek olyan előgyógyszerei, amelyek szabad aminocsoportokat tartalmaznak.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben Y jelentése ciklopropil-csoport vagy o,p-difluor-fenil-csoport.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben W jelentése hidrogénatom és A jelentése CH-csoport vagy N-atom.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben W jelentése hidrogénatom és A jelentése N-atom.

6. Valamely 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben az R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> és R<sup>25</sup> csoportok közül egynek vagy kettőnek a jelentése különbözik hidrogénatomtól.

7. A 6. igénypont szerinti vegyület, amelyben az R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup> vagy R<sup>10</sup> csoportok közül egynek a jelentése CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> vagy CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub> csoport, míg az R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> vagy R<sup>25</sup> csoportok másika metilcsoport lehet.

8. A 6. igénypont szerinti vegyület, amelyben az R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> vagy R<sup>9</sup> csoportok közül egy NH<sub>2</sub> csoport vagy NHCH<sub>3</sub> csoport, és az R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> vagy R<sup>9</sup> csoportok másika vagy R<sup>3</sup>, R<sup>10</sup> vagy R<sup>25</sup> csoportok egyike metilcsoport lehet.

9. A 8. igénypont szerinti vegyület, amelyben R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> vagy R<sup>9</sup> jelentése aminocsoport és R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> vagy R<sup>25</sup> egyike metilcsoport lehet.

10. A 9. igénypont szerinti vegyület, amelyben R<sup>7</sup> jelentése aminocsoport és R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> vagy R<sup>25</sup> egyike metilcsoport lehet.

11. A 6. igénypont szerinti vegyület, amelyben R<sup>7</sup> jelentése aminocsoport és R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> vagy R<sup>25</sup> mindegyike hidrogénatom.

12. Valamely 1. igénypont szerinti vegyület, ahol e vegyület

7-(1-amino-3-azabicyklo[3.1.0]hex-3-il)-6-fluor-1-(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav,

7-[(1α,2β,5α,6α)-6-amino-2-metil-3-azabicyklo[3.1.0]hex-3-il]-(6-fluor-1-(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav,

7-[(1α,6α,6α)-6-(N-metil)-amino]-3-azabicyklo[3.1.0]hex-3-il]-6-fluor-1-(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav, vagy

7-[(1α,5α,6α)-6-amino-metil-3-azabicyklo[3.1.0]hex-3-il]-6-fluor-1-(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav.

13. Valamely 1. igénypont szerinti vegyület, ahol e vegyület

7-[(1α,5α,6α)-6-amino-3-azabicyklo[3.1.0]hex-3-il]-1-ciklopropil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav,



7-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-6-fluor-1-(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-p-toluol-szulfonsavsó, vagy  
7-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-6-fluor-1-(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav.

14. Valamely 1. igénypont szerinti vegyület, ahol e vegyület

7-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-6-fluor-1-(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav, vagy

7-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-6-fluor-1-(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-hidráta.

15. Valamely 1. igénypont szerinti vegyület, ahol e vegyület

7-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-6-fluor-1-(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-hidrokloridsó, vagy

7-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-6-fluor-1-(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-metán-szulfonsavsó.

16. Valamely 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> vagy R<sup>9</sup> olyan aminocsoportot tartalmaz, amely kovalensen kötődik peptidkötés útján egy aminosavmaradékhoz.

17. Valamely 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> vagy R<sup>9</sup> olyan aminocsoportot tartalmaz, amely kovalensen kötődik peptidkötés útján két vagy több aminosav-peptidhez.

18. Valamely 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> és R<sup>9</sup> legalább egy olyan aminocsoportot tartalmaz, amely kovalensen kötődik peptidkötés útján két aminosav-peptidhez.

19. Valamely 11. igénypont szerinti vegyület, amelyben az R<sup>7</sup> aminocsoport kovalensen kötődik peptidkötés útján egy aminosavmaradékhoz.

20. Valamely 11. igénypont szerinti vegyület, amelyben az R<sup>7</sup> aminocsoport kovalensen kötődik peptidkötés útján két vagy több aminosavhoz.

21. Valamely 11. igénypont szerinti vegyület, amelyben az R<sup>7</sup> aminocsoport kovalensen kötődik peptidkötés útján két aminosav-poli-peptidhez.

22. Valamely 11. igénypont szerinti vegyület, ahol a vegyület

7-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(L-Ala-amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-6-fluor-1-(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-hidrokloridsó.

23. A 21. igénypont szerinti vegyület, amely a 7-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(L-Ala-L-leu-amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-6-fluor-1-(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-hidrokloridsó.

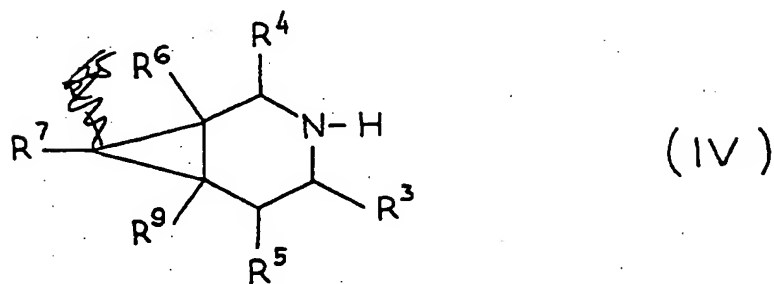
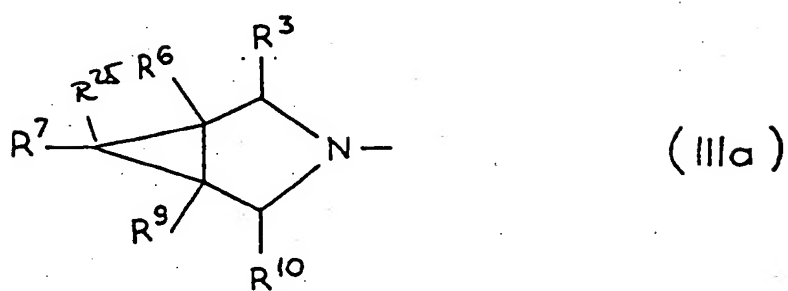
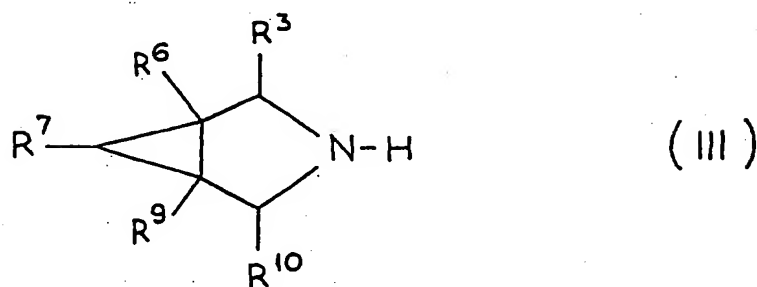
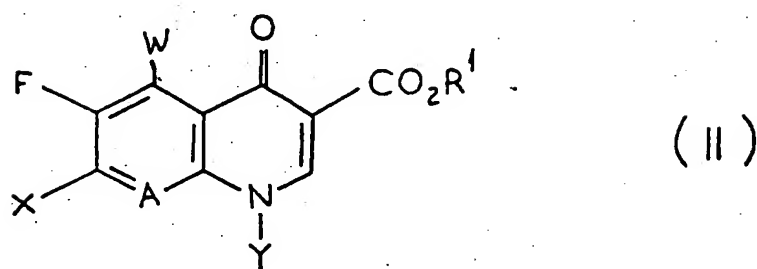
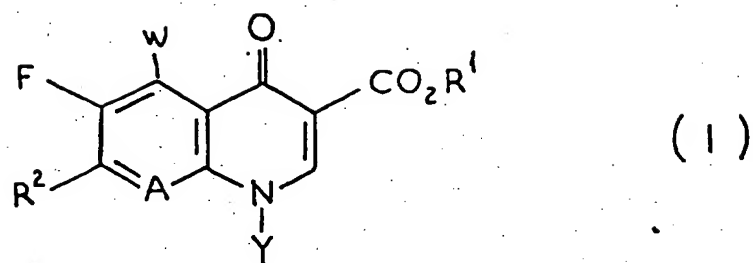
24. A 21. igénypont szerinti vegyület, amely a 7-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(L-Ala-L-Ala-amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-6-fluor-1-(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-hidrokloridsó, vagy

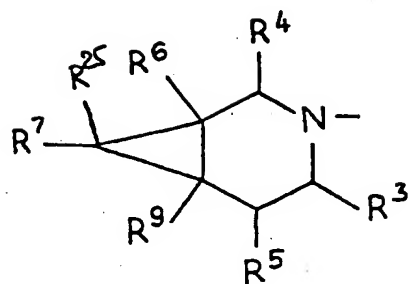
7-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(L-Ala-L-Ala-amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-6-fluor-1-(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-metán-szulfonsavsó.

25. A 21. igénypont szerinti vegyület, amely a 7-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(L-Ala-L-Ala-amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-6-fluor-1-(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav.

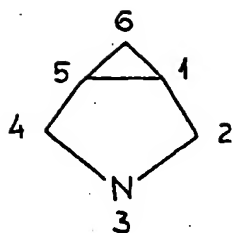
26. Baktériumellenes gyógyszerkészítmény, amely az 1. igénypont szerinti vegyület baktériumellenes hatásos mennyiségét tartalmazza és valamely gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagot foglal magában.

27. Módszer baktériumfertőzések kezelésére, amely abban áll, hogy a betegnek az 1. igénypont szerinti vegyület baktériumellenesen hatásos mennyiségét adjuk be.

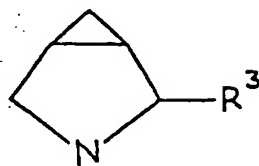




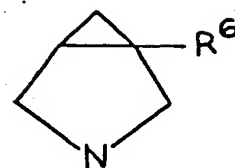
(IVa)



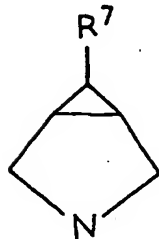
(V)



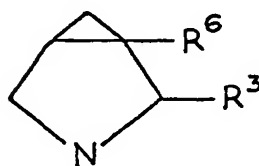
(VI)



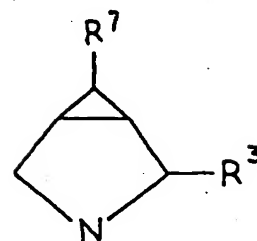
(VII)



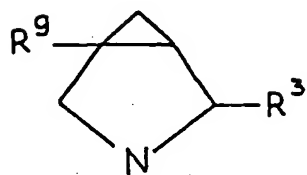
(VIII)



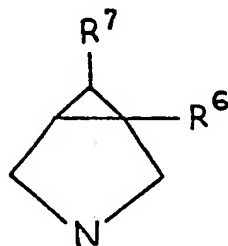
(IX)



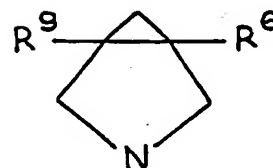
(X)



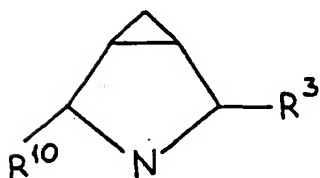
(XI)



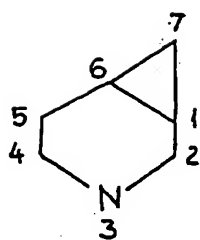
(XII)



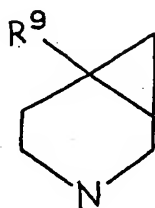
(XIII)



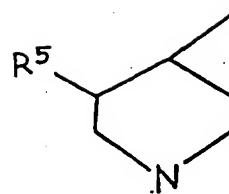
(XIV)



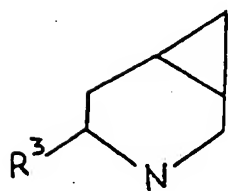
(XV)



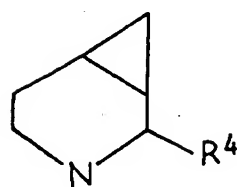
(XVI)



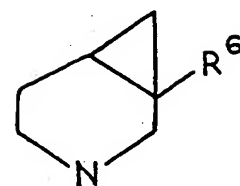
(XVII)



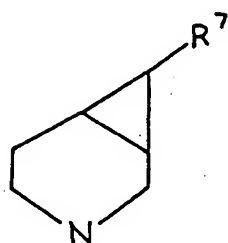
(XVIII)



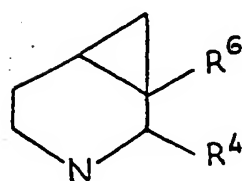
(XIX)



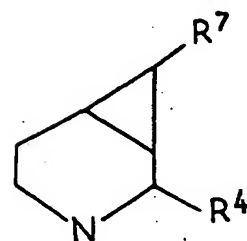
(XX)



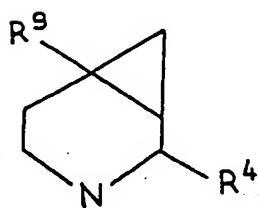
(XXI)



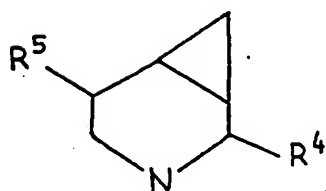
(XXII)



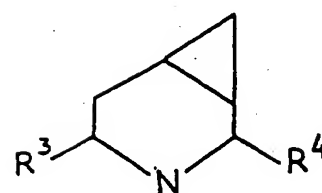
(XXIII)



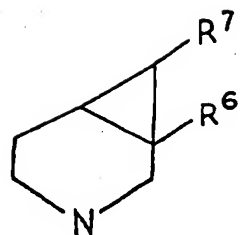
(XXIV)



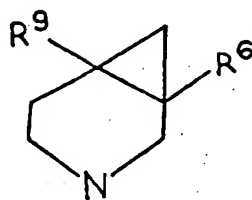
(XXV)



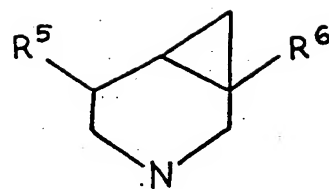
(XXVI)



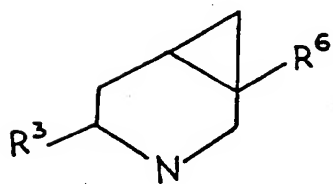
(XXVII)



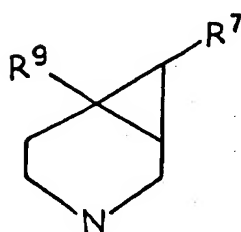
(XXVIII)



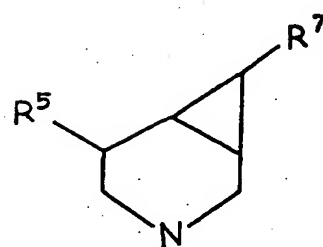
(XXIX)



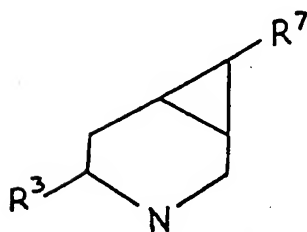
(XXX)



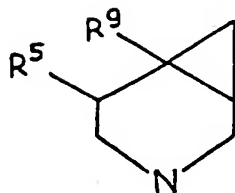
(XXXI)



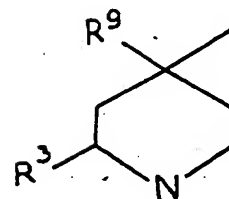
(XXXII)



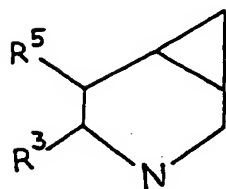
(XXXIII)



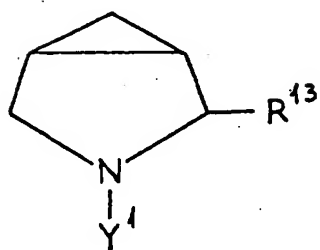
(XXXIV)



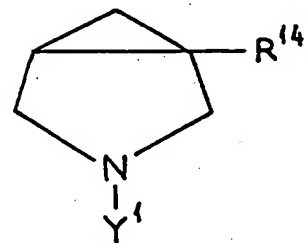
(XXXV)



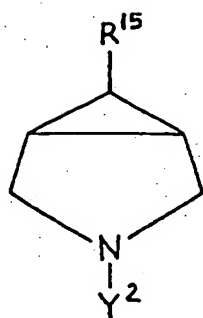
(XXXVI)



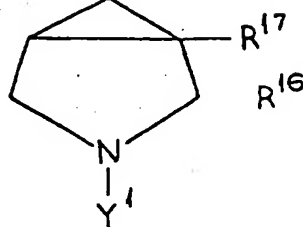
(XXXVII)



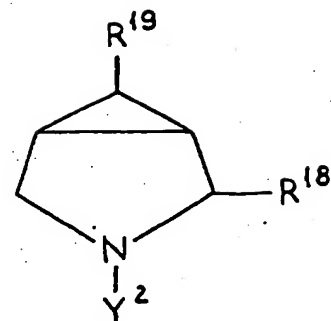
(XXXVIII)



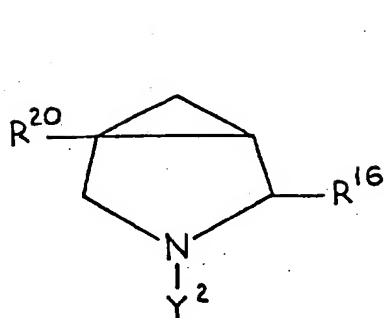
(XXXIX)



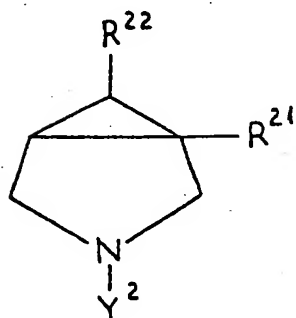
(XL)



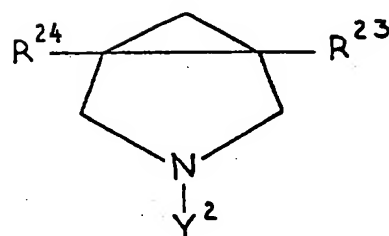
(XLI)



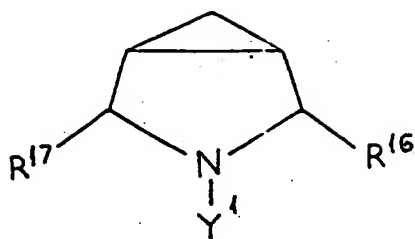
(XLII)



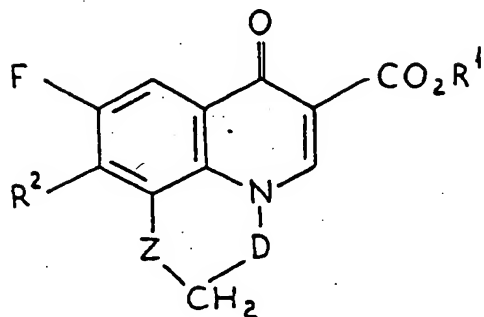
(XLIII)



(XLIV)



(XLV)



(XLVI)